ÜBER DIE

KUTANE TUBERKULINREAKTION,

INSBESONDERE DIE

ERGEBNISSE VON IMPFUNGEN MIT ABGESTUFTEN TUBERKULINKONZENTRATIONEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN.

ACAD. LAND.BAT. BIBL.

VON

WALTER MIRAUER,
APPROB. ARZT AUS BERLIN.

TAG DER PROMOTION: 12. NOVEMBER 1910.

WÜRZBURG.
CURT KABITZSCH (A. STUBER'S VERLAG).
1910.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Kraus.

MEINER LIEBEN MUTTER

UND DEM

ANDENKEN MEINES VATERS

GEWIDMET.

Aus dem städtischen Krankenhaus Berlin, Gitschinerstrasse 104/5.
Leitender Arzt: Dr. Bleichroeder.

Über die kutane Tuberkulinreaktion, insbesondere die Ergebnisse von Impfungen mit abgestuften Tuberkulinkonzentrationen.

Von

Walter Mirauer.

Mit 1 Kurve im Text.

Die Geschichte der kutanen Tuberkulinreaktion führt in ihren Anfängen zu den Studien, die Pirquet zusammen mit Schick über die Vakzination und Serumkrankheit gemacht hat. Das Problem der Immunität, die durch das Überstehen von Variola, Masern, Keuchhusten etc. gesetzt wird, anderseits die erhöhte Disposition, die andere Infektionskrankheiten, z. B. Pneumonie, veranlassen, war bisher nur wenig von der klinischen Seite untersucht worden. Pirquet (76) stellte sich die Aufgabe, an der Vakzinekrankheit, die eigentlich nur eine gemilderte Form der Variola darstellt, genau die Hautveränderungen bei der Impfung und Wiederimpfung zu beobachten. Er verglich die Impfeffekte bei einem Menschen, der noch keiner Vakzination unterzogen war, mit denen eines Individuums, das schon vor zwei Jahren vakziniert worden war. Es stellte sich heraus, dass Beide, auch der angeblich durch die Impfung „Immune", reagierten, wenn auch in verschiedener Weise. Es war also durch die erste Impfung keine Immunität im Sinne einer Unempfindlichkeit eingetreten, sondern es war nur die „Reaktionsfähigkeit zeitlich, qualitativ und quantitativ verändert" worden. Diese veränderte Reaktionsfähigkeit bezeichnete Pirquet mit dem Namen „Allergie", die weder mit Überempfindlichkeit noch Unterempfindlichkeit oder Immunität zu identifizieren ist, sondern alle diese Erscheinungen in sich vereint (64). Eine Analogie zu der Vakzination stellt die Serum-

krankheit dar, die nach wiederholter Injektion von Pferdeserum beim Menschen auftritt. Pirquet (62) sprach gelegentlich der Verhandlungen der Gesellschaft für Kinderheilkunde (Kassel 1903) den Gedanken aus, dass diese beschleunigte und verstärkte Reaktionsfähigkeit durch „Phasen der Antikörperbildung" bedingt sei. Schick bemerkte in der Diskussion, dass man berechtigt sei, aus dem schnelleren Verlauf der Reaktion auf Vakzination oder Seruminjektion den Schluss zu ziehen, dass das betreffende Individuum mit der entsprechenden pathogenen Substanz bereits vorbehandelt sei. Genau wie bei den mit erwähnten Substanzen Vorbehandelten könne man an einem positiven Ergebnis einer allergischen Reaktion auf Tuberkulin oder Mallein den Tuberkulösen bezw. den an Rotz Erkrankten erkennen.

Das Prinzip der Allergiediagnostik beruht nun darauf, dass ein Extrakt des Infektionserregers auf den Organismus einwirkt (66). Als Beobachtungsort einer eventuell auftretenden Reaktion erschien Pirquet die Haut am geeignetsten. Die entzündlichen Erscheinungen, die bei positiver Reaktion an der Haut auftreten, kommen durch Mitwirkung von Antikörpern zustande. Das Zusammentreffen von dem einverleibten Giftstoff, z. B. Tuberkulin, und dem entsprechenden Antikörper bedingt die Reaktion. Als Resultat seiner Untersuchungen konnte Pirquet feststellen (64) „Die Allergie in Form der auf kutane Einimpfung folgenden Frühreaktion ist als Diagnostikum bei Vakzine, Variola, Tuberkulose und wahrscheinlich auch bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten zu verwerten".

Die Versuche, die Diagnose anderer Infektionskrankheiten durch kutane Reaktionen zu verfeinern, die sich auf Impfungen mit Cholera-, Typhus-, Paratyphus-, Pyocyaneus-, Rauschbrand- und Diphtherietoxin (20, 84) erstreckten, haben zu keinem Resultate geführt. Pirquet fand später, dass der Diagnose durch Impfung ausser Variola in zuverlässiger Weise auch Lepra und Rotz zugänglich seien, was von anderen Autoren, u. a. Lemaire und Parturier (26) bestätigt wurde. Durch diese Untersuchungen wurden Forschungen über das Zustandekommen und die Spezifizität der kutanen Tuberkulinreaktion angeregt. Eine Beteiligung von Antikörpern beim Zustandekommen der Reaktion wurde von Moro (55) bestritten. Moro hält die von ihm angegebene Tuberkulin-Salbenreaktion auf Grund des Auftretens symmetrischer Reaktionen und disseminierter Fernreaktion der Haut, halbseitiger, gürtelförmiger Mitreaktion der Haut etc. im wesentlichen für ein Vasomotorenphänomen, das durch starke Erregung vasodilatatorischer Bahnen zustande kommt und fasst die Reaktion als eine spezifische angioneurotische Entzündung auf. Moro überträgt seine Theorie des Zustandekommens der perkutanen

Reaktion auch auf Pirquets Methode. Er beobachtete 14 Tage nach der Impfung bei einem tuberkulösen Kinde skrofulöse Erscheinungen, Phlyktänen und allgemeinen Lichen scrofulosorum (10). Phlyktänen sah auch Pfaundler nach der kutanen Applikation des Tuberkulins auftreten (61), hält es jedoch für nicht ausgeschlossen, dass von dem betreffenden Kinde etwas von dem Impfstoff mechanisch in das Auge gebracht worden sei. Oppenheim (60) sah bei einem Patienten mit Lichen scrofulosorum fünf Wochen nach der Impfung ein „lichenoides, ganz eigentümlich angeordnetes Exanthem" und bei einem Fall von Skrofuloderma den Übergang der Impfstelle in ein chronisches Geschwür, das Ähnlichkeit mit Skrofuloderma zeigte. Pirquet berichtet über einen entsprechenden Fall. Von anderer Seite sind diese Erscheinungen, die wahrscheinlich nur bei hochgradiger Steigerung der Überempfindlichkeit der Haut auftreten, nicht beschrieben worden. Es ist hier auch wohl die besondere Empfindlichkeit der Haut skrofulöser Individuen zu berücksichtigen. Nach Moros Ansicht besteht bei tuberkulös infizierten Individuen eine spezifische, der Tuberkulose eigentümliche Reizbarkeit des Nervensystems gegenüber dem Tuberkulin, sozusagen eine spezifische nervöse „Allergie". In seiner Auffassung bestärken ihn noch die zahlreichen Beziehungen der Tuberkulose besonders zum sympathischen Nervensystem, die sich durch Sensibilitätsstörungen, Neuritis, Schweisse, nervöse Magen-Darmstörungen, Störungen der Herzinnervation etc. etc. kundgeben. Auf diese Weise erklärt Moro alle Erscheinungen, die nach Pirquet für eine Beteiligung von Antikörpern zu sprechen schienen. Römer (80) neigt sich ebenfalls der Theorie Moros auf Grund von Tierversuchen zu und hält es für erwiesen, „dass die Erscheinungen der Überempfindlichkeit hauptsächlich nervöser Natur sind, was sich z. B. in der stärkeren Wirkung der toxischen Substanzen bei intrazerebraler Applikation zeigt". Wolff-Eisner (94) kommt auf Grund seiner zahlreichen Beobachtungen zu dem Schluss, „dass bei allen tuberkulös Infizierten ein Stoff vorhanden ist, der aus den Tuberkelbazillensplittern des Tuberkulins Stoffe in Freiheit zu setzen vermag, welche die Tuberkulinreaktion erzeugen, sei es eine kutane, konjunktivale oder allgemeine Reaktion". Diese Bakteriolysine genügen jedoch nicht zur Erklärung der Tuberkulinwirkung, es kommt eine individuelle Reaktion des Körpers auf die Gifte dazu, die durch Lyse frei geworden sind. Daraus erklären sich auch die verschiedenen Arten der Reaktion.

Alle Erklärungsversuche über das Zustandekommen der Reaktion bewegen sich vorläufig auf dem Gebiete der Hypothese. Exakt bewiesen ist keine einzige der zahlreichen Theorien. Am ungezwungen-

sten lässt sich wohl die Kutanreaktion durch Pirquets Theorie erklären, nach der „antikörperartige Reaktionsprodukte", die im Körper kreisen, unabhängig von dem Herd der Krankheit an der Stelle, an der das Tuberkulin in den Körper hineingebracht wird, sei es durch Injektion (Stichreaktion), sei es durch Impfung, „die toxische Substanz erzeugen, daher lokale toxische Wirkungen entfalten können" (76). Eine sehr wesentliche Stütze hat die Pirquet sche Theorie durch die Untersuchungen von Engel u. Bauer (19) über die Bedeutung und die Spezifizität der komplementbindenden Antikörper bei Tuberkulose erhalten. Es wurden tuberkulöse Säuglinge durch hohe Dosen Tuberkulin immunisiert. Es zeigte sich, dass mit dem Auftreten und Ansteigen des Antikörpergehaltes im Blute die Reaktionsfähigkeit des Organismus nachlässt, oder völlig schwindet, dass also die Pirquetsche Probe schwächer oder negativ wurde.

Wichtiger und vor allem praktisch bedeutsamer ist die Frage nach der Spezifizität der Tuberkulinreaktionen. Die Spezifizität der Wirkung der Tuberkulininjektionen nach Koch ist durch Sektionsbefunde bestätigt worden. Die grossen Statistiken von Burkhardt (9) und Nägeli (58, 57) haben gezeigt, dass sich tuberkulöse Veränderungen bei Erwachsenen in 91—97% aller Obduktionen nachweisen lassen. Im Kindesalter liegen die Verhältnisse anders, worauf später noch näher eingegangen werden soll. Doch fand Nägeli, dass schon im Pubertätsalter die Prozentzahl auf 96 gestiegen ist. Als Pirquets und Wolff-Eisners Methoden bekannt geworden waren, kam die Frage nach der Spezifizität der lokalen Tuberkulinreaktionen zur lebhaftesten Diskussion. Denn mit der Entscheidung dieser prinzipiellen Frage steht und fällt der Wert der Reaktionen. Entz (20) glaubte aus dem Ausfall von Impfungen mit Alttuberkulin, Diphtherie-, Typhus-, Paratyphus-, Cholera- und Rauschbrandtoxin die Spezifizität der Tuberkulinreaktionen bestreiten zu müssen. Er fand, dass Tuberkulöse und Nichttuberkulöse in fast gleicher Zahl auf Tuberkulin reagierten, nämlich in ca. 75%. Diese beiden Gruppen reagierten aber auch auf andere, beliebig gewählte Toxine in ca. 50%. Die Papeln waren makroskopisch in allen Fällen gleich. Entz sieht in diesen Ergebnissen nur „den Ausdruck einer individuellen, lokalen Empfindlichkeit der Haut" gegen die einzelnen Gifte. Aus diesem rein örtlichen reaktiven Vorgang in der Haut folgert Entz, dass auch der Tuberkulinreaktion keine spezifischen Vorgänge im Sinne Pirquets zugrunde liegen. Bestätigt wurden Entzs Anschauungen durch Versuche, die von Kraus, Lusenberger und Russ (40) mit Koli-, Typhus- und Paratyphusextrakten an Typhuskranken und Gesunden vorgenommen wurden, bei denen auch kein

Unterschied in der Reaktionsfähigkeit festgestellt werden konnte. Pirquet (74, 69) hielt demgegenüber seine Ansicht aufrecht und bestritt, dass der positive Ausfall der erwähnten Impfungen mit bakteriellen Giftstoffen bei Individuen, die vorher mit dem entsprechenden Mikroorganismus nicht infiziert waren, den Schluss erlaube, dass auch die Tuberkulinreaktion bei Nichttuberkulösen eintreten könne. Seine Ansichten, die er an einem sehr grossen klinischen Material und zahlreichen Sektionen gewonnen hat, fasst er dahin zusammen (74): „Die kutane Tuberkulinreaktion ist absolut spezifisch, da sie mit der Kochschen Injektionsreaktion prinzipiell identisch ist." Diese Auffassung Pirquets wird von vielen anderen Autoren, wie Wolff-Eisner, Reuschel, Hamburger, Lenhartz, Junker etc., geteilt. Hamburger (31) suchte die Gegensätze zwischen der Entzschen und der Pirquetschen Anschauung dadurch zu erklären, dass er dem Alttuberkulin eine „primäre" Giftigkeit absprach, während die übrigen Gifte eine primäre Giftwirkung entfalten könnten. Das Kochsche Alttuberkulin ruft nämlich bei auch in pathologisch-anatomischen, nicht nur im klinischen Sinne tuberkulosefreien Menschen keine Reaktion hervor, während dies z. B. beim Diphtheriebazillen-Bouillonfiltrat beim diphtheriefreien Menschen sehr häufig eintritt. Da nun das Alttuberkulin nur für die Gewebe des tuberkuloseinfizierten Menschen giftig ist, muss auch die Tuberkulinreaktion eine spezifische sein. Die primäre Ungiftigkeit des Alttuberkulins beruht vielleicht auf „der Zerstörung thermolabiler Gifte durch Eindampfen auf dem Wasserbade". Bei anderen Tuberkulinen, zu deren Herstellung keine hohen Temperaturen verwendet werden, lässt sich nämlich eine „primäre" Giftigkeit nachweisen.

Sehr beweiskräftig für die Spezifizität der Kutanreaktion ist die Untersuchung der histologischen Struktur der Impfpapeln. Daels (11) hat in Serienschnitten durch Spätreaktionspapeln Herde mit zentralen Riesenzellen von typischer Langhansscher Form und mit Epitheloid- und Rundzellen in der Peripherie festgestellt. Auch Zieler (95) konnte noch in weiterer Umgebung der Papeln Tuberkel von histologisch typischem Bau finden. Während aber Pick (10) und Daels der Ansicht sind, dass Tuberkulinpräparate, die frei von Tuberkelbazillen oder deren Teilen sind, nicht imstande sind, echte tuberkulöse Strukturen zu erzeugen, und die Spätreaktion an Haut und Konjunktiva, „auf dem Gehalt des Tuberkulins an toten Tuberkelbazillen beruht", konnte Zieler feststellen, „dass auch ohne Anwesenheit von korpuskulären (selbst ultramikroskopischen) Bestandteilen der Tuberkelbazillen, also allein durch echte Lösungen aus

Tuberkelbazillen stammender Stoffe das histologische Bild der Tuberkulose erzeugt werden kann". Wenn Zielers Ansichten richtig sind, wäre eine Tätigkeit der Bakteriolysine beim Zustandekommen der Reaktion, wie Wolff-Eisner behauptet, auszuschliessen.

Der Beweis, dass der Ausfall der kutanen Tuberkulinprobe mit den tatsächlichen Verhältnissen übereinstimmt, wurde schliesslich in überzeugender Weise durch Sektionsbefunde geliefert. Der häufige positive Ausfall der Reaktion konnte nicht mehr so überraschen, da nach den Statistiken von Burkhardt und Nägeli bekannt war, dass über 90% aller Erwachsenen einen tuberkulösen Herd in sich tragen. Es galt nun zu zeigen, dass bei positiver Reaktion sich durch Obduktion immer eine tuberkulöse Veränderung im Organismus nachweisen lässt, und dass der negativen Reaktion auch ein negativer Sektionsbefund gegenübersteht. Ausser Betracht gezogen werden müssen die Fälle, in denen die Impfung trotz vorhandener Tuberkulose erfahrungsgemäss negativ ausfällt. Bei welchen Formen der Tuberkulose und sonstigen Zuständen des Körpers dies der Fall ist, wird weiter unten erörtert werden. Über das grösste klinische Material verfügt sicher Pirquet (65, 75, 73), der über 200 Impfungen durch Sektion kontrolliert hat. Nur in zwei Fällen konnte bei der Obduktion keine sichtbare Tuberkulose gefunden werden. In einem Fall waren Verwachsungen des Rippenfells, in dem anderen Verwachsungen des Perikards vorhanden. Es ist jedoch nach dem makroskopischen Befund allein nicht das Freisein von Tuberkulose mit Sicherheit zu behaupten, es muss, wie Orth und andere Autoren hervorheben, auch die mikroskopische Untersuchung herangezogen werden, was in den erwähnten Fällen nicht geschehen war. Die positive Kutanreaktion zeigt erfahrungsgemäss selbst Herde an, die der makroskopischen Diagnose nicht zugänglich sind. Im übrigen ist die Zahl der mit dem Sektionsbefund nicht übereinstimmenden Reaktionen so gering, dass sie praktisch irrelevant ist. Zu denselben Ergebnissen führen die Statistiken, die von Brückner (8), Reuschel (79) Veit (90), Ganghofner (25) erhoben wurden. Aus allen Untersuchungen ergab sich, dass die Kutanreaktion nach Pirquet mit Sicherheit als spezifisch anzusehen ist, was jetzt auch von der überwiegenden Mehrzahl der Forscher anerkannt ist.

Diese Sektionsbefunde haben aber auch in Zusammenhang und Übereinstimmung mit der kutanen Reaktion wichtige Aufschlüsse über die Häufigkeit der Tuberkulose ergeben. Besonders wertvoll war es, dass festgestellt werden konnte, wie sich die einzelnen Lebensalter zu einer tuberkulösen Erkrankung verhalten. Hamburger (30)

fand unter 848 Kindersektionen 335 mal Tuberkulose. Die Tuberkulosehäufigkeit stieg mit dem zunehmenden Alter von 4% im ersten Lebensvierteljahr bis zu 70% und mehr im Pubertätsalter. Die Prozentzahl der tötlich verlaufenden Fälle von Tuberkulose war hingegen bei Säuglingen grösser als bei älteren Kindern. In den ersten drei Lebensjahren kam Tuberkulose als Nebenbefund bei der Sektion überhaupt nicht vor. Erst von diesem Alter ab wurde ausgeheilte Tuberkulose konstatiert, die in höheren Jahren immer häufiger wird, so dass schon im Pubertätsalter bei fast jedem zweiten Menschen ein ausgeheilter Herd vorhanden ist. Man muss daraus schliessen, dass die Tuberkulose im frühesten Kindesalter vorwiegend eine aktive ist, und dass die Häufigkeit der inaktiven Tuberkulose mit dem zunehmenden Alter steigt. Die Untersuchungen Hamburgers finden ihre Bestätigung durch Kutanreaktionen, die von ihm und Monti (32) und anderen an Kindern angestellt wurden, und die auch mit den Befunden Pirquets völlig übereinstimmen. Bondi (7) impfte 350 Neugeborene zwischen dem zweiten und vierten Lebenstage mit unverdünntem Tuberkulin. Er hatte keine einzige positive Reaktion zu verzeichnen, während von den Müttern, die ebenfalls einer Impfung unterzogen waren, 252 d. h. 71% reagierten. Poten u. Griemert (77) kamen bei ihren Impfungen zu demselben Resultat. Bei Säuglingen finden sich schon vereinzelt positive Reaktionen. Morgenroth (53), der 200 Kinder im ersten Lebensjahr der Impfung unterzog, fand zehn positive Reaktionen; die Sektion ergab in allen Fällen Tuberkulose als Todesursache. Pirquet (72) sah bei 441 Säuglingen 14 positive Reaktionen, er erhielt schon bei einem fünf Monate altem Kinde ein positives Impfergebnis; die Obduktion ergab Tuberkulose (63). Grüner (28) impfte 400 Kinder. Von 136 Säuglingen reagierten 18 auf Kutanimpfung. Seine Resultate wurden durch die Obduktionsbefunde bestätigt. In demselben Sinne äussern sich auch Bech (5), der 808 Kinder geimpft hat, Siegert (86), Kaspar (36) und die Mehrzahl der Autoren, z. B. Monti (51), Lenhartz (41), Feer (22, 23), Bing (6) und Hellesen (33). Auch Müller (56) bestätigt diese Resultate, nur fand er in Abweichung von Pirquet und Siegert, dass die Reaktionen bei Säuglingen vom ersten bis sechsten Monat häufiger waren. Die allerdings geringfügigen Unterschiede in den Ergebnissen sind wohl aus der Zusammensetzung des Materials, das den einzelnen Kliniken zugeht, zu erklären, da z. B. in Grossstädten je nach Lage des Krankenhauses in Berücksichtigung der sozialen Verhältnisse die Tuberkulosehäufigkeit sehr variieren kann. Ablehnend verhielten sich zu der Brauchbarkeit der Pirquetschen Probe, auch bei Säuglingen, vor allem

Engel u. Bauer (18), die bei 48 Säuglingen sechs positive Reaktionen fanden. Die Obduktion ergab auch in diesen Fällen einige Male keine Anhaltspunkte für Tuberkulose. Abgesehen hiervon besteht aber doch eine Übereinstimmung darin, dass nur tuberkulöse Säuglinge positiv reagieren und dass ein negatives Resultat der Impfung für ein Freisein von Tuberkulose beweisend ist. Da nun bei Säuglingen kein einziges Verfahren so gefahrlos und geeignet zur Erkennung der Tuberkulose ist, wie die Pirquetsche Impfung, verdient sie als das souveräne Diagnostikum die weitestgehende Anwendung in der Kinderheilkunde. Da es eine inaktive Tuberkulose des Säuglingsalters nicht gibt, zeigt eine positive Kutanreaktion hier immer eine aktive Tuberkulose an, während der negative Ausfall der Probe das Fehlen einer tuberkulösen Erkrankung beweist. Von älteren Kindern reagieren schon viele, die klinisch als gesund zu bezeichnen sind, so dass auch alte inaktive Herde aufgedeckt werden. Hier ist vor allem der negative Ausfall der Probe wertvoll. Er besagt mit grösster Wahrscheinlichkeit, dass Tuberkulose überhaupt nicht vorliegt.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Reaktion manchmal versagt, nämlich in Fällen von Miliartuberkulose im letzten Stadium, tuberkulöser Meningitis, bei schweren kachektischen Zuständen und während des Masernexanthems. Auch bei völliger Tuberkulin-Immunität nach spezifischer Behandlung erfolgt keine Reaktion. Da diese Zustände jedoch meist der klinischen Diagnose unschwer zugänglich sind, wird der praktische Wert der Impfung dadurch nicht beeinträchtigt. Die Tatsache, dass die Reaktionsfähigkeit während des Masernexanthems verschwindet, ist zuerst von Pirquet genau untersucht worden (71, 70). Er fand dieses Versagen so gesetzmässig, dass es direkt differentialdiagnostisch zur Sicherstellung der Natur des Exanthems verwertbar ist. Bei positiver Reaktion ist ein Masernexanthem auszuschliessen. Grüner (29) prüfte diese Angaben nach und fand, dass während des Exanthems die Tuberkulinempfindlichkeit der Haut um annähernd das Tausendfache herabgesetzt ist und sich nicht allmählich, sondern rasch ansteigend um den achten Tag nach Ausbruch des Exanthems wieder herstellt. Das Ausbleiben der Reaktion ist als Ausdruck der Reaktionsunfähigkeit, d. h. Wehrlosigkeit des Masernkranken gegen das Gift des Tuberkelbazillus aufzufassen. Pirquet erklärt das Fehlen der Reaktion durch Absorption der „Ergine", d. h. derjenigen Körper, die die Reaktion zwischen Zelle und Tuberkulin vermitteln. Escherich (29) glaubt nicht, dass ein akuter Prozess wie die Masern das Serum Tuberkulöser so eingreifend verändert, dass die Reaktionskörper zum Verschwinden gebracht werden und dann schnell wieder auftreten können. Da die Haut Sitz

der Reaktion ist, so ist durch ihre universelle Erkrankung, wie es doch beim Masernkranken der Fall ist, erklärt, dass sie nicht mehr imstande ist, eine Reaktion hervorzurufen, obwohl Reaktionskörper im Blute kreisen. Die Beschaffenheit der Haut spielt sicher eine sehr grosse Ralle für das wechselvolle Bild der Reaktion. Ein gesteigerter Turgor bewirkt eine kräftigere Reaktion, was Escherich auch bei Kindern beobachtet hat, deren Haut lange Zeit der Insolation ausgesetzt war. Schläpfer (85) hat Untersuchungen über das Verhalten der Kutanreaktion nach vorheriger Hyperämisierung angestellt und kommt zu dem Schluss, dass es sich bei der Kutanreaktion „neben der Giftempfindlichkeit der Gewebe und der Fähigkeit, Antikörper zu bilden, auch um die Aktivität der Haut, in Entzündung überzugehen", handelt. Diese Untersuchungen lehren, dass Schlüsse aus der Intensität der Reaktion nur mit grösster Vorsicht zu bewerten sind. Vergleichende Untersuchungen wären nur bei gleicher Entzündungsfähigkeit der Haut möglich. Ob diese aber vorhanden ist, lässt sich kaum feststellen. Höchstwahrscheinlich beruht auch das Versagen der Impfung bei kachektischen Individuen auf einer herabgesetzten bezw. erloschenen Entzündungsfähigkeit der Haut. Gerade bei Tuberkulösen variiert die Beschaffenheit der Haut in weiten Grenzen. Es ist klar, dass die schlaffe, trockene, schilfernde Haut progresser Phthisiker ebenso wie die Haut von Patienten, die durch andere konsumierende Krankheiten kachektisch geworden sind, eine Reaktion verhindern kann. Andererseits werden pastöse Phthisiker mit feuchter Haut deutlichere Reaktionen geben. Hierauf hat besonders Roepke (83) aufmerksam gemacht. So eindeutig die Befunde bei Impfungen von Kindern in jüngeren Jahren sind, so schwierig ist es, die Reaktionen bei Erwachsenen richtig zu deuten. Ein negativer Ausfall beweist zwar, besonders bei zweimaliger Impfung, ein Fehlen von Tuberkulose, wenn man die wenigen Versager der Reaktion bei Miliartuberkulose etc. berücksichtigt. Aber diese negativen Reaktionen sind infolge der ungeheuren Verbreitung der Tuberkulose äusserst selten. Eine positive Reaktion beweist von vornherein weiter nichts, als dass der betreffende Organismus einmal in seinem Leben mit Tuberkelbazillen infiziert worden ist, sie besagt nichts über den Sitz der Erkrankung, auch nichts über die Aktivität oder Inaktivität des tuberkulösen Prozesses. Den Praktiker, der durch die Reaktion Aufschluss über eine bestimmte, mit den sonstigen Mitteln unzureichend zu diagnostizierende Krankheit erhalten will, interessiert nicht die tuberkulöse Infektion, sondern die tuberkulöse Erkrankung. Meissen (50, 48, 49), der nachdrücklich auf diesen für den Arzt äusserst wichtigen Unterschied hingewiesen hat, befürwortet daher besonders

die Verwendung der Kutanmethode zu statistischen Untersuchungen über die Verbreitung der tuberkulösen Infektion als wertvolle Ergänzung der Befunde der pathologischen Anatomie.

Alle Autoren (27, 34, 38, 41, 52, 44, 43, 78, 87) sind sich einig, dass die Pirquetsche Probe für Erwachsene zu empfindlich ist, denn sie zeigt auch obsolete, inaktive Herde an. Die Deutung der Reaktion musste verfeinert werden, um ein brauchbares diagnostisches Resultat zu erhalten. Um dieses zu erreichen, versuchte man aus den verschiedenen Formen, in denen die Reaktion auftritt, Schlüsse in diagnostischer und prognostischer Hinsicht zu ziehen. Pirquet (72) unterscheidet:

1. Die „traumatische Reaktion", die an der Kontrollstelle und der Impfstelle in gleicher Weise bald nach der Impfung auftritt, und aus einer Quaddel besteht, in deren Mitte sich später ein kleiner Schorf bildet.

2. Die „negative Reaktion". — Bei unsicherem Resultat, d. h. wenn der Reaktionsherd einen kleineren Durchmesser als 5 mm hat, empfiehlt Pirquet, die Impfung zu wiederholen, da dann im Falle eines positiven Ergebnisses auch die erste Papel deutlicher wird. Diese zweite, „sekundäre" Reaktion ist, wie Ellermann und Erlandsen (16) nachgewiesen haben, auf eine universelle Sensibilisierung des Organismus zurückzuführen, die durch die vorhergegangene Impfung bei einem tuberkulösen Individuum erzeugt wird. Das Tuberkulin ist jedoch nicht imstande, einen völlig tuberkulosefreien Organismus zu sensibilisieren, weshalb ein Ausbleiben der Reaktion bei zweimaliger Impfung ein Freisein von Tuberkulose beweist. Aronade und Falk (1) empfehlen zur Sicherstellung eines zweifelhaften Resultates die Stauung der betreffenden Extremität, an der die Impfung vorgenommen worden ist. Treten im Bereich der Papeln nach der Stauung kleine Hautblutungen auf, so ist die Reaktion als positiv zu bezeichnen, im anderen Falle sicher als negativ. Auf diese Weise ist es möglich, eine zweifelhafte Reaktion richtig zur Diagnose zu verwerten. — Pirquet unterscheidet ferner:

3. Die „positive Kutanreaktion" und hierbei zuerst eine Latenzzeit, während der eine Abnahme der traumatischen Reaktion erfolgt und die bis zum Beginn des ziemlich plötzlich einsetzenden Wachstums des roten Hofes um die Impfstelle dauert. In den meisten Fällen ist die spezifische Impfpapel schon nach 24 Stunden voll entwickelt. Dauert die Latenzzeit länger, so haben wir eine „torpide Reaktion" vor uns. Diese Form kommt mehr bei älteren als jüngeren Individuen vor und besonders bei Fällen, die klinisch keinen Verdacht auf Tuber-

kulose erweckten. Nur ausnahmsweise findet sie sich bei manifest Tuberkulösen. Das Wachstum der Papeln erreicht im allgemeinen nach 48 Stunden den Höhepunkt. Die Farbe wechselt je nach der Beschaffenheit der Haut. Eine farblose Papel oder livide Flecken ohne Exsudation finden sich oft als Vorstadium eines gänzlichen Versagens der Reaktion im Verlauf tötlicher Tuberkulose. Pirquet bezeichnet diese Form als die „kachektische" Reaktion. Es ist noch die „skrofulöse Reaktion" zu erwähnen, die hauptsächlich bei skrofulösen Kindern auftritt und die in der nächsten Umgebung der Papeln kleine Knötchen hervorruft, die an das Bild des Lichen scrofulosorum erinnert.

Aus den verschiedenen Arten der Reaktion, die durch kurvenmässiges Aufzeichnen, wie es besonders von Wolff-Eisner ausgebildet worden ist, deutlich gemacht werden, hat man versucht, aktive und inaktive Tuberkulose zu unterscheiden. Wolff-Eisner hält diese Art der Darstellung unter Berücksichtigung einer Normal-, Schnell- und Dauerreaktion zusammen mit der Konjunktivalreaktion für geeignet, eine Prognose zu stellen, die aus dem klinischen Befund heraus nicht gegeben werden kann. Das Ausbleiben der Kutanreaktion bei manifester Tuberkulose bedeute eine infauste Prognose. Von Bandelier und Roepke (2) und anderen Autoren wird dieses bestritten; nur in dem weit vorgeschrittenen Stadium der Tuberkulose lasse die fehlende Kutanreaktion auf den bevorstehenden Exitus schliessen. Es wäre auch falsch, aus der Intensität der positiven Reaktion den Charakter und Verlauf der tuberkulösen Erkrankung bestimmen zu wollen.

Die Versuche, die kutane Applikation von Tuberkulin zu therapeutischen Zwecken zu verwenden, haben bei den tuberkulösen Hauterkrankungen, besonders bei Lupus, zu beachtenswerten Erfolgen geführt. Bandler u. Kreibich (4, 3) beobachteten, dass die Kutanreaktion bei Patienten mit Hauttuberkulose immer stärker ausfiel als bei anderen. Sie sahen grosse umschriebene Impfherde und das Auftreten lichenoider Effloreszenzen, was für eine besonders gesteigerte spezifische Überempfindlichkeit der gesunden Haut bei Hauttuberkulose zu sprechen scheint. Wurde dann Tuberkulin direkt in die Lupusherde verimpft, so trat hier eine noch intensivere Reaktion ein; die Lupusherde wurden zur Ulzeration und Nekrose gebracht und heilten teilweise mit glatter Narbe ab. Die Erfolge dieser Methode standen nicht hinter denen durch Heissluftbehandlung, Röntgen- und Finsenstrahlen etc. zurück. Die gewählte Konzentration ist, wie Nagelschmidt (59) nachwies, gleichgültig. Doutrelepont(14), König (39) und Wolff-Eisner (93) bestätigen diese Resultate.

Letzterer schlägt vor, bei Lupus zuerst nach den bisher üblichen Methoden zu verfahren und dann die versteckten, mit dem Auge nicht mehr erkennbaren, erkrankten Partien spezifisch zu behandeln.

Um die Art der tuberkulösen Infektion und ihre Provenienz zu differenzieren, hat Detre (12) mit Tedeschi (88) ein Verfahren ausgearbeitet, nach dem er die Impfung mit drei verschiedenen Stoffen nebeneinander vornimmt: Mit konzentriertem Alttuberkulin Koch, mit einem Filtrat einer Humantuberkelbazillenkultur und einem Bovinkulturfiltrat. Aus dem Impfeffekt der einzelnen Stoffe will Detre die „dominante" Bazillenart feststellen, die die spezifische Überempfindlichkeit verursacht. Am stärksten soll die Impfpapel immer bei dem Bazillentypus sein, der die betreffende Infektion verursacht hat. Detre glaubt gefunden zu haben, dass der humane Typus des Tuberkelbazillus vornehmlich für die Lungentuberkulose, der bovine für die Knochen- und Darmtuberkulose als Erreger in Betracht kommt. Ausserdem zieht er aus dem Vergleich der Tuberkulinempfindlichkeit und der Human- oder Bovinfiltratempfindlichkeit Schlüsse auf Tendenz und Alter der Infektion. v. Gebhardt (26) bestätigte diese Befunde und zog aus den Impfergebnissen den Schluss, dass bei chirurgischer Tuberkulose die Infektion durch den bovinen, bei der internen durch den humanen Typus prävaliert. Kentzlers (37) Versuche in dieser Richtung verliefen resultatlos. Wolff-Eisner (80) machte darauf aufmerksam, dass man bei der nahen Verwandtschaft der verschiedenen Tuberkelbazillen von vornherein eine Gruppenreaktion erwarten könne. Schon Feistmantel (24) hatte darauf hingewiesen, dass die Kochsche Tuberkulinreaktion nicht als spezifische Artreaktion, sondern als Gattungsreaktion anzusehen sei. Er stellte aus der den Tuberkelbazillen morphologisch verwandten Streptothrix farcinica ein Gift dar, das sowohl bei tuberkulösen als auch bei mit Streptothrix farcinica infizierten Meerschweinchen eine gleiche typische Fieberreaktion nach Injektion hervorrief, wie das Kochsche Alttuberkulin.

Um eine Unterscheidung der aktiven und inaktiven Tuberkulose bei Erwachsenen zu ermöglichen, stellten Ditthorn u. Schultz (13) Kutanreaktionen mit Eisenfällungsprodukten von Tuberkelbazillensubstanzen an und kamen zu dem Ergebnis, dass bei Impfungen mit „Eisentuberkulin" die Zahl der positiven Reaktionen bei klinisch Nichttuberkulösen erheblich kleiner ist als bei Anwendung von Alttuberkulin, ohne dass bei den klinisch wichtigen Fällen des Anfangs- und Mittelstadiums der Tuberkulose die Zahl der positiven Ausschläge entsprechend verringert erschien. Es bleibt noch abzuwarten, ob diese Modifikation der Pirquetschen Probe eine Verbesserung der Methode bedeutet.

Tedeschi (83, 84) injizierte $^1/_{100}$ mg Tuberkulin in die Haut an der Ohrmuschel. Er meinte, auf diese Weise besser die Verhärtung der Gewebe konstatieren zu können und hatte den Vorteil, mit einer genau dosierten Menge des Impfstoffes zu arbeiten. Das Infiltrat war sehr deutlich zu sehen und zu fühlen, häufig entstand Rötung und Schwellung und Bildung einer oberflächlichen, durchsichtigen Blase an der Injektionsstelle, die nach 12—24 Stunden ausgebildet war und nach 2—3 Tagen austrocknete. Diese Modifikation der Stichmethode Escherichs, die Tedeschi als „Aurikuloreaktion" bezeichnete, schien ihm genauere und feinere Resultate als die Pirquetsche Impfung zu geben. Die intrakutane Anwendung des Tuberkulins zu diagnostischen Zwecken stammt von Mantoux u. Roux (85, 86). Sie fanden eine Überlegenheit dieser Art der Reaktion gegenüber der kutanen Probe in bezug auf Genauigkeit und Empfindlichkeit. Alle Patienten, bei denen die Pirquetsche Probe positiv verlief, zeigten auch eine positive Intrakutanreaktion. Bei denen, die nicht kutan, aber intrakutan positiv reagiert hatten, wurde in den meisten Fällen durch die Sektion das Vorhandensein von Tuberkulose bestätigt. Andere Autoren erzielten dieselben günstigen Resultate. Auch Römer (82), der diese Probe zu diagnostischen Zwecken an Tieren ausbildete, ist auf Grund zahlreicher Versuche von dem Wert der Methode überzeugt. In der Tat muss es als ein sehr grosser Vorteil bezeichnet werden, dass man in der Lage ist, eine quantitativ genau bestimmte Menge Tuberkulin zur Reaktion zu verwenden. Denn wieviel Tuberkulin durch Impfung dem Organismus einverleibt wird, ist niemals genau zu bestimmen. — Da die quantitativen Verhältnisse bei der lokalen Tuberkulinreaktion eine besonders grosse Rolle spielen, worauf von zahlreichen Forschern immer wieder hingewiesen wird, und wir in der Intrakutanreaktion die Möglichkeit einer genauen Dosierung haben, so bedeutet ihre Anwendung voraussichtlich eine wesentliche Verbesserung der Technik.

Wiederholt hat man sich bemüht, direkte Beziehungen zwischen der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses und der Verdünnung des Tuberkulins, bei der die Reaktion noch auftritt, festzustellen. Dass zwischen beiden ein Zusammenhang bestehen müsse, war schon bei Anwendung der Kochschen Injektionsmethode klar geworden. Löwenstein u. Rappoport (42) beobachteten, dass die Grösse der minimalen Reaktionsdosis mit dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses sinkt. Wolff (91) und andere Autoren konnten dies bestätigen. Auch bei der Kutanreaktion mussten die quantitativen Reaktionsverhältnisse besonders berücksichtigt werden, und es war notwendig, die Konzentration so zu wählen, dass man den grössten dia-

gnostischen Gewinn daraus ziehen, womöglich aktive und inaktive Tuberkulose durch die Impfung voneinander unterscheiden konnte.

Pirquet (67) wandte zuerst 25% Tuberkulin an, machte aber auch Versuche mit verschiedenen Konzentrationen. Er konnte jedoch keine Beziehungen zwischen der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses und der Verdünnung, bei der die Reaktion noch auftritt, feststellen und hält daher die quantitative Auswertung der Reaktion für die Praxis für überflüssig. Er empfahl, in den Fällen, die auf 25% Tuberkulin nicht reagierten, bei der Wiederholung der Impfung konzentriertes anzuwenden. Jetzt bevorzugt Pirquet von vornherein die Anwendung von unverdünntem Alttuberkulin, was für die Kinderpraxis sicher am geeignetsten ist, aber bei Erwachsenen so zahlreiche positive Ausschläge gibt, dass der diagnostische Wert sehr gering wird.

Wenn Pirquet auch seiner Reaktion nur die Brauchbarkeit für das Kindesalter zusprach, so war doch das Bestreben vieler darauf gerichtet, die Methode auch für Erwachsene nutzbar zu machen. Es war die Konzentration zu finden, bei der die kutane Reaktion nur aktive Tuberkulose anzeigt. Durch die gleichzeitige Verwendung der Konjunktivalreaktion, die vorwiegend nur bei aktiver Tuberkulose positiv ausfällt, war die Möglichkeit einer guten Kontrolle gegeben. Mainini (44) verwandte eine Verdünnung des Tuberkulins von 1:80 zu seinen Impfungen. Die Anzahl seiner positiven Reaktionen war bei Tuberkulosefreien beinahe ebenso gross, 80,1%, als bei der Anwendung von konzentriertem Tuberkulin; bei nicht tuberkuloseverdächtigen Individuen bekam er etwa sechsmal höhere Werte als mit der Konjunktivalreaktion. Junker (35) führt diese Resultate darauf zurück, dass Mainini in der Auffassung einer positiven Reaktion zu weit geht. Eine Rötung der Impfstelle genüge nicht, es müsse eine sicht- und fühlbare Infiltration vorhanden sein. Er selbst machte Versuche mit 5—10%igen Lösungen und fand, dass sich die Resultate mit denen der Konjunktival- und Subkutanmethode, die gleichzeitig angestellt wurden, ziemlich genau deckten. Er empfiehlt 10%ige Lösungen anzuwenden.

Erlandsen (17) stellte 100 vergleichende Untersuchungen mit der Konjunktival- und Kutanreaktion an. Es wurde das gleiche Tuberkulin verwendet. Für die Instillation ins Auge eine 1%ige Lösung, für die Impfung in 40 Fällen nur eine 1%ige, in den übrigen Fällen gleichzeitig eine 1%ige, 10%ige und 25%ige Lösung von Alttuberkulin. Die Skarifikationen wurden mit einer stumpfen Impflanzette durch die Tropfen hindurch gemacht, sie waren ca. 2 cm lang und hatten einen gegenseitigen Abstand von 5—6 cm. Als positive Reaktion wurde eine nach spätestens 48 Stunden eintretende deutliche

Rötung und fühlbare, abgegrenzte Infiltration angesehen. Alle sicher Tuberkulösen reagierten auf beide Methoden. Von den klinisch Tuberkulosefreien reagierten 15% bei der Konjunktivalprüfung, 20% bei der Kutanprüfung mit 1%iger Lösung. „Durch sorgfältiges Ausmessen der Breite der Reaktionspapeln, ein- bis zweimal täglich, zeigte es sich, dass deren relative Grösse von der Stärke der Tuberkulinlösungen abhängt, während die absolute Grösse (bei der gleichen Konzentration) im Verhältnis zur Reaktionsfähigkeit des Organismus steht." Römer u. Joseph (81) machten dieselben Beobachtungen bei Experimenten an künstlich mit Tuberkulose infizierten Meerschweinchen. Die frisch erkrankten Tiere reagierten auf geringere Dosen bei intrakutaner Einverleibung des Tuberkulins, ältere und weniger aktive Prozesse gaben erst auf höhere Dosen Reaktionen. In diesen Fällen fand sich oft eine verschleppte Reaktion. Erlandsen nahm in 24 Fällen, bei denen 1%ige, 10%ige und 25%ige Lösungen positive Reaktionen gegeben hatten, auf dem Höhestadium der Entwickelung der Papeln Ausmessungen ihrer Grösse vor. Es ergab sich folgende durchschnittliche Breite: bei 1% 2,5 mm, bei 10% 6,5 mm, und bei 25% 9 mm, d. h. die Breiten verhalten sich wie 1:2,6:3,6. Die Reaktionen werden somit schwächer bei schwächeren Konzentrationen, nehmen aber verhältnismässig doch nicht so stark ab, wie die Konzentration des angewandten Tuberkulins. Bei einem gewissen Verdünnungsgrade kann man jedoch erwarten, dass die Reaktion ausbleibt. Die Anzahl positiver Reaktionen nimmt bei Anwendung schwächerer Tuberkulinlösungen immer mehr ab. Bei klinisch Nichttuberkulösen erhielt Erlandsen mit 25%iger Lösung 74% positive Reaktionen, mit 10%iger noch 66%, was in Gegensatz zu Junkers Resultaten steht. Bei Anwendung von 1% betrug die Zahl der positiven Reaktionen 20%, d. h. annähernd ebenso wie bei der Konjunktivalreaktion, bei der 15% positive Reaktionen eintraten. Erlandsen hält eine Kontrolle durch zahlreiche Sektionen für erforderlich, um festzustellen, wie gross die Konzentration sein muss, damit die Impfung nur aktive Tuberkulose aufdeckt. Er folgert aus seinen Untersuchungen, dass eine Impfung mit 1%igem Tuberkulin annähernd gleiche Resultate wie die Konjunktivalreaktion gibt, d. h. aktive Tuberkulose anzeigt.

Nachdem Erlandsen durch seine Untersuchungen mit Sicherheit festgestellt hatte, dass im allgemeinen die Stärke der Reaktion dem Grade des Krankheitsprozesses entspricht, ging er mit Ellermann (15) zusammen daran, die kutane Probe systematisch quantitativ auszuführen. Pirquet (68) hatte im Beginn seiner Untersuchungen darauf hingewiesen, dass wahrscheinlich auch die quan-

titative Bestimmung der Empfindlichkeit eine diagnostische und prognostische Bedeutung gewinnen würde. Keine andere Methode erlaubt es, diese Versuche exakt auszuführen, denn nur bei Anwendung der Kutanprobe kann man die Effekte der Impfung mit den einzelnen Verdünnungen nebeneinander und gleichzeitig beobachten. Nur auf diese Weise ist eine Beeinflussung durch vorhergegangene Impfung auszuschliessen, was sehr wichtig ist, da schon die Kutanimpfung, wie Ellermann u. Erlandsen (16) nachgewiesen haben, eine Sensibilisierung des Organismus hervorruft. Die quantitative Bestimmung der Reaktionsfähigkeit ist auf zweierlei Weise möglich. Entweder man impft mit einer bestimmten Tuberkulinkonzentration, misst die Breite der Papel und vergleicht die so gefundenen Werte, eine Methode, die zahlreiche Fehlerquellen hat, oder man bestimmt bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer Verdünnungen diejenige Konzentration, die keine Reaktion mehr gibt. Ellermann u. Erlandsen verfuhren so und impften in jedem Falle mit einer Reihe von verschiedenen Lösungen, von 1—50%; gab auch eine Impfung mit 1% noch eine positive Reaktion, wurden ausserdem 0,1—0,5%ige Lösungen verimpft. Es scheint aus der Arbeit hervorzugehen, dass die letzteren Konzentrationen erst später angewendet wurden. Die Resultate würden dann nicht mehr ganz genau sein, da dann doch bereits eine Sensibilisierung des Organismus durch die vorhergegangene Impfung stattgefunden hat. Als unterer Grenzwert wurde die Tuberkulinkonzentration angesehen, die eine gerade nachweisbare schwache Spur von Infiltration ergab. „In der Verdünnungszahl (dem reziproken Wert der Konzentration) der angewandten Tuberkulinlösung hat man dann ein Mass für die Reaktionsfähigkeit des Organismus.“ Für diese Zahl schlagen Ellermann u. Erlandsen die Bezeichnung „Tuberkulintiter des Organismus“ vor. „Obwohl nicht ganz korrekt gebildet, ist dieser Ausdruck doch recht praktisch, solange man nicht die Natur des spezifischen Reaktionsstoffes kennt, der sich in dem tuberkulösen Organismus vorfindet und dessen Menge es eigentlich ist, die bestimmt wird.“ Reagiert also z. B. ein Patient noch auf eine Verdünnung des Tuberkulins von 25:100, auf eine stärkere Verdünnung aber nicht mehr, so hat er einen Titer von 100:25 = 4, eine Reaktion auf 0,5% Tuberkulin bedeutet einen Tuberkulintiter von 200 etc. Das Tuberkulin wurde mit 0,5% Phenol verdünnt und die Lösungen auf Eis aufbewahrt. Das Verfahren beim Ausführen der Reaktion war folgendes: „Die Haut des Oberschenkels wird mit Äther gereinigt, darauf wird eine Reihe von Tuberkulintropfen der Stärke nach geordnet angebracht (gegenseitiger Abstand 3 cm). Die Ritze von 1—2 cm Länge werden mit der Impflanzette aus-

geführt und zwar möglichst gleichartig. Zunächst wird ein Kontrollritz gemacht und darauf durch die Tropfen hindurch geritzt, indem man mit den schwächsten Konzentrationen beginnt und die Lanzette mit Watte nach jeder Skarifikation abtrocknet. Nach Verlauf von zwei Minuten wird vorsichtig abgetupft und das Ganze mit einem Stück Watte, welche durch Heftpflasterstreifen fixiert wird, zugedeckt. Die Reaktion wird nach einem Zeitraum von 48 Stunden abgelesen." Es wurden 100 Impfungen vorgenommen, 17 Tuberkulöse, darunter 5 progresse Fälle, 10 Suspekte und 73 klinisch Nichttuberkulöse. Die Resultate stimmten bei Berücksichtigung der Impfungen mit 1% mit denen von Erlandsen gut überein, indem 83% der klinisch Nichttuberkulösen negativ, 83% der Tuberkulösen positiv reagierten. Die Zahl der positiven Reaktionen steigt mit der zunehmenden Tuberkulinkonzentration, so dass alle Suspekte und der grösste Teil der klinisch Nichttuberkulösen auf 10 und 25%iges Tuberkulin positiv reagierten. Vergleicht man die durchschnittlichen Titerzahlen der einzelnen Gruppen, Tuberkulöse, Suspekte und klinisch Nichttuberkulöse, so findet man, dass der Titer bei den Tuberkulösen (ausschliesslich der progressen Fälle) 232 ist, d. h. etwa sechsmal so gross als der Titer für die klinisch Nichttuberkulösen, der 38 ist. Dazwischen steht die Titerzahl der Suspekten mit 169. Die vorgeschrittenen Tuberkulösen weisen dieselbe Titerzahl 38 auf wie die klinisch Nichttuberkulösen. — Es ist also durch diese Untersuchungen festgestellt, „dass ein gewisses Verhältnis zwischen dem Grade des tuberkulösen Prozesses und der Reaktionsfähigkeit besteht". Da ferner nachgewiesen ist, „dass die Reaktionsfähigkeit sich quantitativ bestimmen (austitrieren) lässt, kann die klinische Bedeutung der Titerzahl hiermit als erwiesen angesehen werden". Die Vorteile dieser Art der Ausführung der Kutanreaktion sind einleuchtend, da man nicht nur die starken und schwachen Konzentrationen, sondern auch alle Zwischenstufen anwendet. Ellermann u. Erlandsen schliessen aus den Zusammenstellungen der Titerzahlen in den einzelnen Gruppen, dass einige Fälle, die klinisch als tuberkulös bezeichnet wurden, auf Grund ihres niedrigen Titers der Gruppe der vorgeschrittenen Fälle zuzuzählen sind, dass klinisch Suspekte zu den Nichttuberkulösen zu rechnen sind und schliesslich, dass einzelne Patienten, die als klinisch nichttuberkulös bezeichnet wurden, als Träger einer aktiven Tuberkulose zu betrachten sind. Die prognostische Bedeutung der Ellermann-Erlandsenschen Methode tritt dadurch klar zutage. — Diese Art der kutanen Probe soll auch dazu verwendet werden, eine Methode auszuarbeiten, nach der die Tuberkuline verschiedener Herkunft, deren Wirkungsweise naturgemäss auch ungleich ist, miteinander verglichen

werden können. Über diese Standardisation von verschiedenen Tuberkulinsorten ist bisher noch nicht berichtet worden[1]). Römer und seph (81) haben die Bedeutung der Ellermann-Erlandsenschen Modifikation der Pirquetschen Probe hervorgehoben. Ich glaube, dass die quantitative Ausführung der Reaktion mit der Intrakutanmethode sicherlich noch zuverlässigere Resultate geben wird, da man dann die Möglichkeit hat, genau dosierte Mengen Tuberkulin zu injizieren.

Ich habe eine grössere Anzahl von Patienten, zum weitaus überwiegenden Teil Erwachsene, die wegen innerer Krankheiten in Behandlung waren, im Berliner städtischen Krankenhause, Gitschinerstrasse (leitender Arzt: Dr. Bleichroeder), nach der Methode von Ellermann-Erlandsen geimpft und verwendete hierzu Kochsches Alttuberkulin von den Höchster Farbwerken, vorm. Meister, Lucius und Brüning. Die Verdünnungen wurden mit 0,5%iger Karbolkochsalzlösung hergestellt und waren niemals länger als ca. fünf Tage im Gebrauch. Im übrigen verfuhr ich genau nach der oben angegebenen Vorschrift von Ellermann-Erlandsen, nur dass ich ausser der Kontrollimpfung, die meist mit 0,5%iger Karbolkochsalzlösung vorgenommen wurde, jedesmal eine 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 5, 10, 25, 50 und 100%ige Tuberkulinlösung nebeneinander verimpfte. Als sicher tuberkulös wurden Phthisiker mit positivem Bazillenbefund und solche Patienten angesehen, bei denen die klinische Untersuchung unzweifelhaft die Diagnose auf Tuberkulose gestattete. Phthisiker, deren Lungenbefund das Stadium III der Turban-Gerhardtschen Einteilung ergab, wurden zu den progressen Fällen gerechnet. Als suspekt wurden Lungenspitzenbefunde mit nur geringen von der Norm abweichenden auskultatorisch und perkutorisch wahrnehmbaren Veränderungen, zweifelhafte Pleuritiden und Pneumonien, hartnäckige Bronchitiden, abgemagerte Patienten mit hereditärer Belastung und Habitus phthisicus, Drüsenschwellungen etc. angesehen. Ich habe im ganzen 250 Impfungen vorgenommen und zwar:

Tuberkulöse: 52 (Gruppe I und II), darunter 29 in vorgeschrittenem Stadium (Gruppe I),
Suspekte: 53 (Gruppe III),
Klinisch Nichttuberkulöse: 145 (Gruppe IV).

Stellt man die Ergebnisse der Reaktionen, die bei den verschiedenen Tuberkulinkonzentrationen auftraten, nach den einzelnen Gruppen zusammen, so erhält man folgende

[1]) Ellermann und Erlandsen haben inzwischen hierüber eine Arbeit veröffentlicht. (Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. XVI, Heft 1.)

Zahlen, die in Tabelle I verzeichnet sind, während Tabelle II dieselben Resultate, in Prozentzahlen umgerechnet, darstellt.

Tabelle I.

Tuberkulinkonzentration %	Gruppe I 29	Gruppe II 23	Gruppe III 53	Gruppe IV 145	
0,1	0	1	0	0	Positive Reaktionen
0,2	0	5	2	0	
0,5	0	11	10	6	
1	3	17	17	17	
2	11	19	21	37	
5	14	19	31	76	
10	17	21	37	101	
25	19	21	41	115	
50	22	21	45	123	
100	24	23	46	128	
Negat. Reaktionen	5	0	7	17	

Tabelle II.

Tuberkulinkonzentration %	Gruppe I 29	Gruppe II 23	Gruppe III 53	Gruppe IV 145	
0,1	0	4	0	0	Positive Reaktionen
0,2	0	22	4	0	
0,5	0	48	19	4	
1	10	74	32	12	
2	38	83	40	26	
5	48	83	58	52	
10	59	91	70	70	
25	66	91	77	79	
50	76	91	85	85	
100	83	100	87	88	
Negat. Reaktionen	17	0	13	12	

Man erhält aus diesen Tabellen einen Überblick über die Menge der Reaktionen, die eine jede Konzentration auslöst. Die Befunde decken sich ziemlich genau mit denen von Ellermann und Erlandsen. Die meisten Reaktionen finden sich natürlich bei sicher Tuberkulösen. Auf konzentriertes Tuberkulin reagieren sämtliche Patienten der Gruppe II, auf 0,5% noch fast die Hälfte. Die Zahl der positiven Reaktionen bei den vorgeschrittenen Fällen der Gruppe I ist noch immer ziemlich gross, jedoch merklich kleiner als bei Gruppe II, ein Zeichen dafür, dass die Reaktionsfähigkeit der Gruppe I schon stark herabgesetzt ist; 17% reagierten nicht einmal auf konzentriertes Tuberkulin. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den klinisch Nichttuberkulösen der Gruppe IV. Auch hier sind 12% negative Reaktionen. Es reagieren auf 0,5% Tuberkulin 4%, auf 1% 12%, auf 10% 70%, auf 25% 79% der Geimpften. Wir müssen berücksichtigen, dass alle, die auf 0,5% reagieren, auch auf 1% reagieren. Die Zahl der auf 1% Reagierenden ist also im ganzen 16%. Vergleichen wir für die entsprechenden Konzentrationen die Werte, die Erlandsen (17) gefunden hat, so ergibt sich folgende Gegenüberstellung:

Positive Reaktionen:

	bei Erlandsen:	bei meinen Impfungen:
1% Tuberkulin	21%	16%
10% Tuberkulin	66%	70%
25% Tuberkulin	74%	79%.

Man sieht, dass diese Werte ziemlich gut übereinstimmen. Die Zahl der positiven Reaktionen auf 1% ist bei mir noch um 5% niedriger. Bei diesen Fällen konnte ich trotz gründlichster Untersuchung keine Anzeichen von frischer oder alter Tuberkulose finden. Auch die in einigen Fällen zur Kontrolle herangezogene Konjunktivalreaktion mit 1%iger Lösung war bis auf einen Fall negativ. Bei dieser Patientin, die an Gelenkrheumatismus litt und bei der sonst nur eine geringe Schwellung der Halslymphdrüsen festzustellen war, trat eine Konjunktivalreaktion III. Grades auf. Klinisch bestanden nicht die geringsten Anzeichen von Tuberkulose. — Ob die Vermutung Erlandsens, dass eine positive Reaktion auf 1% Tuberkulin aktive Tuberkulose anzeigt, richtig ist, wage ich nicht zu entscheiden, dass aber die geeignete Konzentration zwischen 0,5% und 1% liegt, ist mir wahrscheinlich. — Stellt man die Prozentzahl der positiven Reaktionen bei den einzelnen Konzentrationen in Kurven dar, so kann man deutlich die progressive Vermehrung der Zahl der positiven Reaktionen analog dem Ansteigen der Konzentration des zur Impfung verwendeten Tuberkulins erkennen. (Tabelle III nebenstehend.)

In Tabelle IV (Seite 22) sind die Titerzahlen der einzelnen Gruppen zusammengestellt.

Die durchschnittliche Titerzahl ist also für die einzelnen Gruppen:

		bei Ellermann-Erlandsen
Gruppe I	28	38
„ II	214	232
„ III	71	169
„ IV	30	38

Die von mir gefundenen Durchschnittszahlen entsprechen folgenden Tuberkulinkonzentrationen:

Gruppe I	3,5%
„ II	0,5 „
„ III	1,4 „
„ IV	3,3 „

Tabelle III.

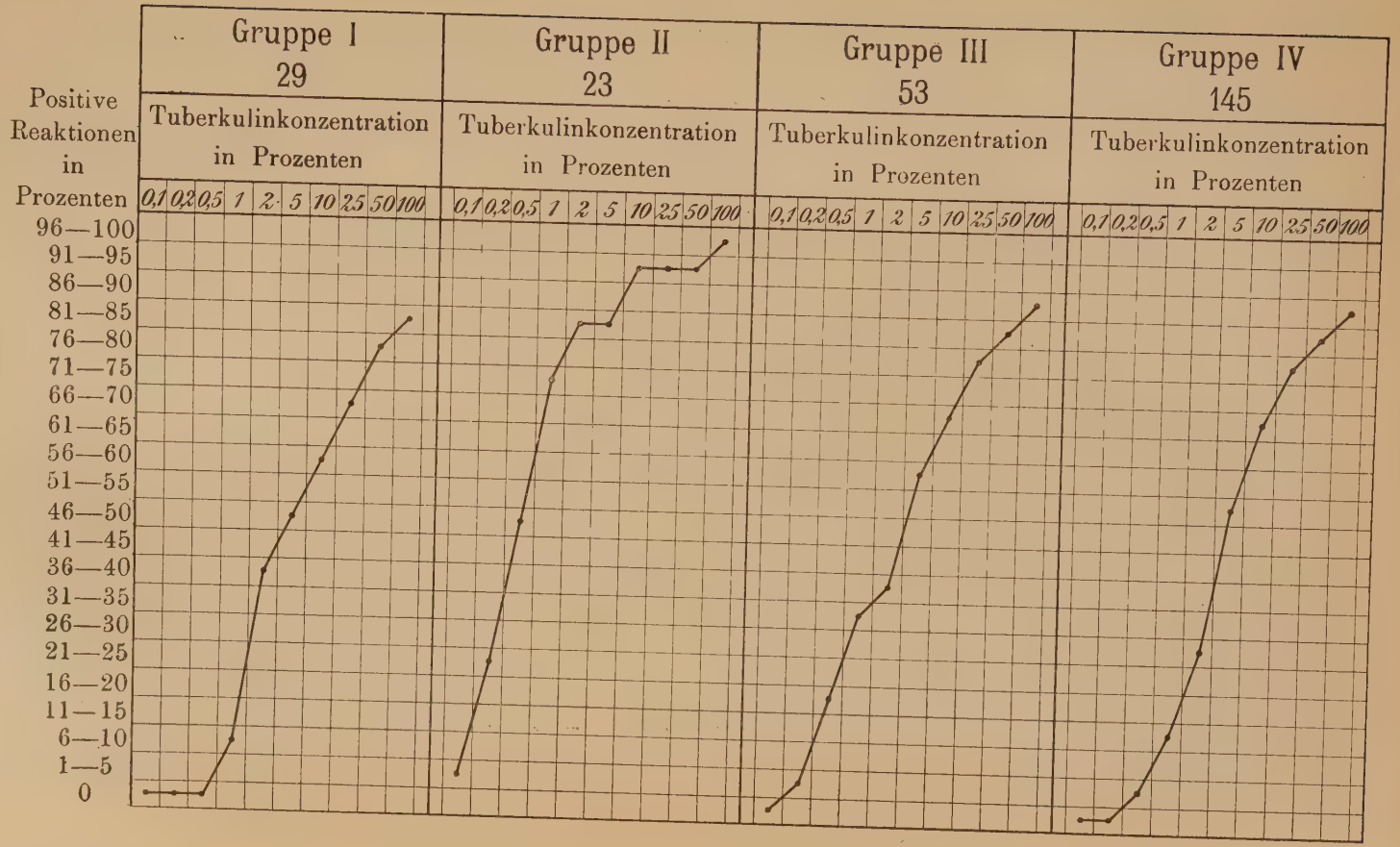
Positive Reaktionen in Prozenten
96—100
91—95
86—90
81—85
76—80
71—75
66—70
61—65
56—60
51—55
46—50
41—45
36—40
31—35
26—30
21—25
16—20
11—15
6—10
1—5
0
Gruppe I
29
Tuberkulinkonzentration in Prozenten
0,1 0,2 0,5 1 2 5 10 25 50 100
Gruppe II
23
Tuberkulinkonzentration in Prozenten
0,1 0,2 0,5 1 2 5 10 25 50 100
Gruppe III
53
Tuberkulinkonzentration in Prozenten
0,1 0,2 0,5 1 2 5 10 25 50 100
Gruppe IV
145
Tuberkulinkonzentration in Prozenten
0,1 0,2 0,5 1 2 5 10 25 50 100

Tabelle IV, Titerzahlen (250 Impfungen).

Gruppe I (29) vorgeschrittene Tuberkulöse	Gruppe II (23) Tuberkulöse	Gruppe III (53) Suspekte		Gruppe IV (145) klinisch Nichttuberkulöse				
0	200	0	100	20	100	100	50	50
100	50	0	10	50	50	50	100	20
0	200	0	4	10	50	20	4	100
20	200	200	4	50	50	0	10	100
10	200	0	10	10	20	4	10	20
50	100	200	4	10	0	4	20	0
4	100	20	4	20	20	20	0	4
50	500	200	20	10	0	1	200	10
50	1	0	50	10	0	10	50	20
20	100	2	10	0	200	50	100	20
100	500	20	50	20	100	20	4	20
2	200	0	20	10	2	20	50	0
50	100	20	20	20	20	2	0	200
100	100	100	10	50	100	1	0	10
50	100	50	2	0	50	20	1	20
50	1	200	50	50	50	0	2	20
2	50	1	20	10	20	50	0	20
0	10	200	20	20	0	4	20	20
2	10	500	2	20	50	2	20	4
50	1000	100	200	20	0	10	4	10
1	500	500	10	10	4	1	100	10
0	500	100	0	10	10	20	2	10
50	200	100	10	20	20	50	4	20
1		2	20	4	10	100	10	100
0		100		2	50	4	4	20
10		20		1	20	20	10	200
4		200		200	50	0	10	4
20		100		200	10	20	2	0
10		200		10	2	20	20	20
Durchschnitt:	Durchschnitt:	Durchschnitt:		Durchschnitt:				
28	214	71		30				

Ich fand also auch, dass die Titerzahl bei den vorgeschrittenen Tuberkulösen annähernd ebenso niedrig ist wie bei den klinisch Nichttuberkulösen. Das ist nicht verwunderlich. Denn, da uns die

Kutanreaktion einen Aufschluss über die Reaktionsfähigkeit des Organismus gibt und diese bei den progressen Fällen erheblich herabgesetzt bezw. schon ganz erloschen ist, ist es zu erwarten, dass der Titer von Gruppe I dem Titer derjenigen Patienten, die nicht tuberkulös infiziert, oder höchstens Träger einer obsoleten, inaktiven Tuberkulose sind, entspricht. Die Titerzahl der Gruppe II ist etwa siebenmal grösser als die der Gruppe IV. Dazwischen steht die Durchschnittszahl der Suspekten. Dass diese sehr verschieden bei den einzelnen Untersuchungen ausfallen muss, ist verständlich. Die Bezeichnung eines Patienten als „suspekt auf Tuberkulose" hängt viel von dem subjektiven Ermessen des Untersuchenden ab. Was ich für suspekt gehalten habe, ist weiter oben erörtert worden. Wenn man die Fälle nach den Titerzahlen gruppenweise ordnet, so erhält man einen Überblick über die Häufigkeit der höheren und niedrigeren Titerzahlen in den einzelnen Gruppen. Die Prozentzahlen sind in dieser Zusammenstellung (Tabelle V) abgerundet.

Tabelle V.

Titerzahl:	0	1–10	20—50	100 - 200	500–1000
Gruppe I	17%	34%	38%	10%	0%
„ II	0%	18%	9%	52%	21%
„ III	13%	29%	27%	28%	4%
„ IV	12%	36%	41%	12%	0%

Die Eruierung der Titerzahl ist ein gutes Mittel zur Beurteilung der Reaktionsfähigkeit des Organismus. Durch Bestimmung des Titers ist man in der Lage, prognostische Schlussfolgerungen für den vorliegenden Fall zu ziehen. Aus Tabelle IV ersieht man auch, dass Fälle, die klinisch zu Gruppe II gezählt wurden, auf Grund ihres niedrigen Tuberkulintiters eher zu Gruppe I gerechnet werden müssen und dass klinisch Suspekte zu Gruppe IV zu rechnen sind. Wenn es stimmt, dass eine positive Reaktion auf 1% Tuberkulin eine aktive Tuberkulose anzeigt, dann müssten auch verschiedene klinisch Nichttuberkulöse auf Grund der Impfung als Träger einer aktiven Tuberkulose angesehen werden. Ich konnte trotz sorgfältigster Nachuntersuchung bei den in Betracht kommenden Patienten niemals sichere Tuberkulose feststellen. Ich habe im Verlauf einzelner Fälle beobachten können, dass man aus der geringen Reaktionsfähigkeit, die sich aus dem niedrigen Titer zu erkennen gibt, berechtigt ist, eine

schlechte Prognose zu stellen, was durch die klinische Beobachtung nicht möglich war. Andererseits konnten Fälle prognostisch günstiger aufgefasst werden, die einen hohen Titer hatten. Bei einer Patientin, die den Titer 1000 hatte, konnte durch eine sehr lange Beobachtung die Überlegenheit der Prognosenstellung durch die Bestimmung des Titers erwiesen werden. Im allgemeinen ist es natürlich schwer, die Patienten nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhause im Auge zu behalten. Darum wäre es sehr erwünscht, wenn die quantitative Ausführung der kutanen Probe und die Bestimmung des Tuberkulintiters an einem grossen Material mit möglichst langer Beobachtung durchgeführt würde. Zu berücksichtigen ist bei diesen Impfungen auch stets, ob eine spezifische Behandlung stattgefunden hat, ob vorher probatorische Injektionen gemacht wurden, ob Impfungen vorausgegangen sind usw. Sehr geeignet scheint die Ellermann-Erlandsensche Methode auch zu sein, um die Heilerfolge einer spezifischen Behandlung festzustellen. Systematisch in verschiedenen Zeiträumen ausgeführt, würde die Bestimmung des Titers einen guten Aufschluss über die Kampffähigkeit des Organismus gegen die tuberkulöse Erkrankung geben. Es ist klar, dass dadurch das therapeutische Handeln in richtiger Weise beeinflusst wird. Auch zur Auswahl der Patienten, für die eine Heilstättenbehandlung in Frage kommt, dürfte die Methode mehr leisten als andere. — Die quantitative Tuberkulinprobe ist einfach auszuführen und absolut gefahrlos. Sie ist wohl am geeignetsten, die Pirquetsche Reaktion auch für Erwachsene brauchbar zu machen. Bevor jedoch nicht grössere Versuchsreihen mit langer Beobachtungsdauer der Patienten vorliegen, ist die Methode von Ellermann-Erlandsen für die allgemeine Praxis noch nicht zu empfehlen. Ihre Überlegenheit vor anderen frühdiagnostischen Proben scheint hauptsächlich auf der Möglichkeit einer genaueren Prognosestellung zu beruhen.

Literaturverzeichnis.

1. Aronade u. Falk, Der Einfluss der Stauung auf lokale Tuberkulinreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 50.
2. Bandelier u. Roepke, Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. IV. Aufl. Würzburg 1910.

3. Bandler, Die kutane Tuberkulinimpfung bei Hauttuberkulose. Verein deutscher Ärzte in Prag. Sitz. vom 30. X. 07. Ref. Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 48.
4. Bandler u. Kreibich, Erfahrungen über kutane Tuberkulinimpfungen (Pirquet) bei Erwachsenen. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 40.
5. Bech, Über den diagnostischen Wert der v. Pirquetschen kutanen Tuberkulinreaktion bei Kindern. Nordisk Tidskrift for Terapi. 1909. Bd. 7. Heft 6. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 1298.
6. Bing, Über den Wert der Pirquetschen und der Wolff-Calmetteschen Reaktion im Kindesalter. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 11.
7. Bondy, Über die Kutanreaktion bei Neugeborenen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 49.
8. Brückner, Über die kutane Tuberkulinprobe nach v. Pirquet. Jahrb. für Kinderheilkunde. 1908. Bd. 68. Heft 3.
9. Burkhardt, Über Häufigkeit und Ursache menschlicher Tuberkulose auf Grund von ca. 1400 Sektionen. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. 1906. Bd. 53.
10. Citron, Die wissenschaftliche und praktische Bedeutung der Ophthalmodiagnostik der Tuberkulose. Diskussionsbemerkung von Pick. Verein für inn. Med. Berlin. Sitzung vom 20. I. 08. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 5.
11. Daels, Zur Kenntnis der kutanen Impfpapel bei der Tuberkulosediagnostik nach v. Pirquet. Med. Klin. 1908. Nr. 2.
12. Detre, Differentielle Tuberkulinreaktionen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 6.
13. Ditthorn u. Schultz, Über Kutanreaktionen mit Eisenfällungsprodukten von Tuberkelbazillensubstanzen. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 28.
14. Doutrelepont, Die neuen Alttuberkulinreaktionen, die Kutireaktion und die Ophthalmoreaktion. Niederrheinische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn. Sitzung vom 18. XI. 07. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 6.
15. Ellermann u. Erlandsen, Über quantitative Ausführung der kutanen Tuberkulinreaktion und über die klinische Bedeutung des Tuberkulintiters. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 10.
16. Dieselben, Über Sensibilisierung bei der kutanen Tuberkulinreaktion. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1909. Bd. 14. Heft 1.
17. Erlandsen, Zur diagnostischen Verwertung lokaler Tuberkulinreaktionen. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 38.
18. Engel u. Bauer, Erfahrungen mit der v. Pirquetschen Tuberkulinreaktion. Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 37.
19. Dieselben, Über die Bedeutung und die Spezifität der „komplementbindenden Antikörper" bei Tuberkulose und deren Beziehungen zu Heilungsvorgängen. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 44.
20. Entz, Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen verschiedene bakterielle Giftstoffe. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 12.
21. Derselbe, Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen verschiedene bakterielle Giftstoffe. (Entgegnung auf die Erwiderung Pirquets auf meine Arbeit gleichen Titels.) Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 18.
22. Feer, Vortrag im naturhistorisch-medizinischen Verein Heidelberg. Sitzung vom 25. VI. 07. Ref. Münch. med. Wochenschr.

23. Feer, Die kutane Tuberkulinprobe (v. Pirquet) im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 1.
24. Feistmantel, Die Tuberkulinreaktion. Zentralbl. f. Bakt. etc. 1904. Bd. 36.
25. Ganghofner, Über die Pirquetsche Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 48.
26. v. Gebhardt, Über die v. Pirquet-Detresche Kutanreaktion. Zeitschr. f. Tuberkulose. 1908. Bd. 13. Heft 4.
27. Goebel, Erfahrungen mit der v. Pirquetschen kutanen Tuberkulinreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 4.
28. Grüner, Die kutane Tuberkulinreaktion im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 27.
29. Derselbe, Über die Herabsetzung der Tuberkulinempfindlichkeit Tuberkulöser während der Masern. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 33.
30. Hamburger, Zur Kenntnis der Tuberkuloseinfektion im Kindesalter (nach Sektionen ausgeführt von Prof. A. Ghon). Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 36.
31. Derselbe, Über die Wirkung des Alttuberkulins auf den tuberkulosefreien Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 23.
32. Hamburger u. Monti, Die Tuberkulosehäufigkeit im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 9.
33. Hellesen, Über die kutane Tuberkulinreaktion im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1909. Bd. 69. Heft 5.
34. Hirschler, Über den diagnostischen Wert der kutanen und konjunktivalen Tuberkulinimpfungen. Wiener med. Presse. 1907. Nr. 49.
35. Junker, Untersuchungen über die v. Pirquetsche Tuberkulinreaktion bei Erwachsenen. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 5.
36. Kaspar, Erfahrungen mit der v. Pirquetschen Tuberkulinimpfung am Kind. Dissertation. Erlangen 1908.
37. Kentzler, Über differenzierende Kutan-Tuberkulinreaktionen bei Erwachsenen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 1.
38. Klienberger, Die Ophthalmoreaktion auf Tuberkulose, eine zur Zeit klinisch und praktisch nicht brauchbare Methode (nebst Bemerkungen über die Pirquetsche Kutanreaktion). Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 18.
39. König, Über die Pirquetsche kutane Tuberkulinimpfung und die Ophthalmoreaktion bei lupösen Erkrankungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1908. Bd. 89. Heft 3.
40. Kraus, Lusenberger u. Russ, Ist die Ophthalmoreaktion nach Chantemesse zu diagnostischen Zwecken bei Typhus verwertbar? Wien. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 45.
41. Lenhartz, Calmettesche Ophthalmoreaktion und Pirquetsche kutane Tuberkulinprobe, Ärztlicher Verein in Hamburg. Sitzung vom 12. XI. 1907. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 3.
42. Löwenstein u. Rappoport, Über den Mechanismus der Tuberkulinimmunität. Zeitschr. f. Tuberkulose. 1904. Bd. 5. Heft 6.
43. Mainini, Demonstration der diagnostischen Tuberkulinimpfung nach Pirquet. Ärztlicher Verein zu München. Sitzung vom 10. VII. 07. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 40.
44. Derselbe, Haut- und Ophthalmoreaktion auf Tuberkulin. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 52.

45. Mantoux u. Roux, Intradermo-Tuberkulinreaktion. Acad. des sciences. Sitzung vom 10. VIII. 09. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 40.
46. Mantoux, Die Intradermoreaktion auf Tuberkulin. Academie de médecine. Sitzung vom 27. X. 1908. Ref. Münch. med. Wochenschr.
47. Martel, Anwendung der v. Pirquetschen Probe zur Diagnostik der Rotzkrankheit beim Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 9.
48. Meissen, Tuberkulinproben und Tuberkulinkuren. Rhein.-westf. Gesellsch. f. innere Medizin und Nervenheilkunde. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 34.
49. Derselbe, Tuberkulöse Infektion und tuberkulöse Erkrankung. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1908. Bd. 11. Heft 2.
50. Derselbe, Tuberkulinproben und Tuberkulinkuren. Zeitschr. f. Tuberkulose. 1908. Bd. 13. Heft 3.
51. Monti, Vergleichende Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Tuberkulinreaktionen im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 41.
52. Morelli, Über kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 3.
53. Morgenroth, Die kutane Tuberkulinimpfung nach v. Pirquet bei Kindern des ersten Lebensjahres. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 26.
54. Moro u. Doganoff, Zur Pathogenese gewisser Integumentveränderungen bei Skrofulose. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 31.
55. Moro, Klinische Überempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 39.
56. Müller, Über den Wert der Pirquetschen Reaktion. Arch. f. Kinderheilkunde. 1909. Bd. 50.
57. Naegeli, Über Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose. (Nach 500 Sektionen des Züricherischen pathologischen Instituts.) Virchows Archiv. 1900. Bd. 160.
58. Naegeli-Naef, Über die Häufigkeit der Tuberkulose. 24. Kongress f. inn. Med. Wiesbaden. Ref. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 21.
59. Nagelschmidt, Zur Diagnose und Therapie tuberkulöser Hautaffektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 40.
60. Oppenheim, Über Hautveränderungen Erwachsener im Anschlusse an die Pirquetsche Reaktion. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 32.
61. Pfaundler, Vortrag in der Münchener Gesellschaft für Kinderheilkunde. Sitzung vom 14. VI. 07. Ref. Münch. med. Wochenschr.
62. v. Pirquet, Zur Theorie der Vakzination. Verhandlungen der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Kassel 1903. Wiesbaden 1904.
63. Derselbe, Demonstrationen zur Tuberkulindiagnose durch Hautimpfung. Sitzung der Berliner med. Gesellsch. 15. V. 07. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 22.
64. Derselbe, Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Leipzig und Wien 1907.
65. Derselbe, Der diagnostische Wert der kutanen Tuberkulinreaktion bei der Tuberkulose des Kindesalters auf Grund von 100 Sektionen. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 38.
66. Derselbe, Diagnostische Verwertung der Allergie. 79. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Abteilung für Kinderheilkunde. Ref. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 41.

67. v. Pirquet, Die kutane Tuberkulinprobe. Verhandl. der 24. Versamml. der Gesellsch. f. Kinderheilkunde. Dresden 1907.
68. Derselbe, Allergie-Diagnostik. Therapeutische Monatshefte. 1907. Jahrg. 21. Heft 11.
69. Derselbe, Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen verschiedene bakterielle Giftstoffe. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 25.
70. Derselbe, Das Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 30.
71. Derselbe, Verlauf der tuberkulösen Allergie bei einem Fall von Masern und Miliartuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 24.
72. Derselbe, Kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion. Handb. der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Bd. 1.
73. Derselbe, Die kutane Tuberkulinreaktion. Tuberkulosis. 1908. Bd. 7. Nr. 6.
74. Derselbe, Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen bakterielle Giftstoffe. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 17.
75. v. Pirquet, Vallée, Lemaire und Parturier, Berichte in der Sitzung der Société de Pédiatrie vom 17. XI. 08. Ref. Münch. med. Wochenschr.
76. v. Pirquet, Allergie. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. 1908. Bd. 1.
77. Poten u. Griemert, Die Pirquetsche Tuberkulinprobe bei Neugeborenen und ihren Müttern. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 22.
78. Predteczensky, Über die diagnostische Bedeutung der Kutan- und Konjunktivalreaktion auf Tuberkulin. Prakticzesky Wratsch 1908. Nr. 1 u. 2. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 27.
79. Reuschel, Vergleichende Bewertung der Tuberkulinreaktionen im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 7 und 8.
80. Römer, Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1908. Bd. 11. Heft 2.
81. Römer u. Joseph, Prognose und Inkubationsstadium bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 28.
82. Römer, Über intrakutane Tuberkulinanwendung zu diagnostischen Zwecken. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1909. Bd. 12. Heft 1.
83. Roepke, Die Ergebnisse gleichzeitig angestellter kutaner, konjunktivaler und subkutaner Tuberkulinreaktionen bei vorgeschrittenen, initialen und suspekten Formen der Lungentuberkulose. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1908. Bd. 9. Heft 3.
84. Schick, Kutanreaktion bei Impfung mit Diphtherietoxin. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 10.
85. Schläpfer, Beiträge zur Frage der Spezifizität der kutanen Tuberkulinreaktion nach v. Pirquet. Beitr. z. Klinik d. Tuberk. 1908. Bd. 9. Heft 2.
86. Siegert, Die kutane Tuberkulinreaktion (v. Pirquet) im ersten Lebensjahr, speziell im ersten Lebenshalbjahr. Deutsche med. Wochenschrift. 1908. Nr. 39.
87. v. Sokolowski, Diagnose und Therapie der beginnenden Lungentuberkulose mit Hilfe moderner diagnostischer und therapeutischer Methoden vom klinischen Standpunkte aus dargestellt. Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 42 und 43.

88. Tedeschi u. Schlossmann, Vortrag bei der 80. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Abteilung für Kinderheilkunde. Sitzung vom 19. IX. 1908. Ref. Münch. med. Wochenschr.
89. Tedeschi, Über Tuberkulinreaktionen, speziell über eine Aurikuloreaktion. Arch. f. Kinderheilk. 1909. Bd. 49. Heft 3 und 4.
90. Veit, Über die Ergebnisse der Kutanreaktion nach v. Pirquet. Dissert. Halle 1909.
91. Wolff, M., Kutane, konjunktivale und subkutane Tuberkulininjektion. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 6.
92. Wolff-Eisner, Die differenzierenden Kutan-Tuberkulinreaktionen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 5.
93. Derselbe, Ergebnisse lokaler Tuberkulinreaktionen (kutan, konjunktival) zur Diagnose und Therapie des Lupus. Derm. Zentralbl. 1908. Jahrg. 11. Nr. 12.
94. Derselbe, Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität. 2. Aufl. Würzburg 1909.
95. Zieler, Experimentelle Untersuchungen über tuberkulöse Veränderungen an der Haut ohne Mitwirkung von Tuberkelbazillen (toxische Tuberkulosen) und die Bedingungen ihres Entstehens. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 32.

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus danke ich ergebenst für die Übernahme des Referats, ebenso den Herren Dr. Bleichroeder und Dr. Moeller für die Anregung und freundliche Unterstützung.

Lebenslauf.

Ich bin am 16. November 1882 in Berlin geboren, besuchte das kgl. Wilhelmsgymnasium daselbst und erhielt im September 1901 das Reifezeugnis. Nachdem ich drei Semester Maschinenbau studiert hatte, widmete ich mich dem Studium der Medizin in Berlin und München, wo ich am 3. August 1908 die ärztliche Prüfung bestand. Während des praktischen Jahres war ich im Berliner städtischen Krankenhaus in der Gitschinerstrasse tätig, dann als Volontärassistent an der pathologischen Abteilung des Krankenhauses im Friedrichshain.